

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° d publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 687 070

⑫ N° d'enregistrement national :

92 01331

⑬ Int Cl⁸ : A 61 K 31/725

⑭

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑮ Date de dépôt : 06.02.92.

⑯ Priorité :

⑰ Demandeur(s) : FOURNIER Gilles — FR.

⑱ Inventeur(s) : FOURNIER Gilles.

⑲ Date de la mise à disposition du public de la demande : 13.08.93 Bulletin 93/32.

⑳ Liste des documents cités dans le rapport de recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

㉑ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

㉒ Titulaire(s) :

㉓ Mandataire :

㉔ Solution concentrée pour hémodialyse avec pouvoir anti-coagulant pour circulation extra-corporelle.

㉕ La présente invention concerne les solutions concentrées pour hémodialyse destinées à être diluées pour réaliser un bain de dialyse et caractérisées en ce qu'elles contiennent un agent anti-coagulant ou le précurseur d'un agent anti-coagulant. Cet agent anti-coagulant sera distribué de façon passive vers le patient, sans adjonction de matériel complémentaire et d'une façon économique et sûre en utilisant le principe du gradient de concentration entre le dialysat qui comporte cet agent et le patient qui en est dépourvu. Par filtration à travers la membrane de l'hémodialyseur avant de diffuser vers le patient, de l'héparine de bas poids moléculaire pourra être obtenue en partant d'une héparine classique dans le dialysat. L'adjonction de cet agent anti-coagulant pourra avoir lieu dans tous les types de concentrés destinés à l'hémodialyse ainsi que dans les poches des liquides destinés à la dialyse péritonéale.

FR 2 687 070 - A1



La présent invention concern les solutions concentrées pour hémodialyse destinées à réaliser après dilution un bain de dialyse, ou dialysat, qui sera échangé avec le sang d'un malade insuffisant rénal à travers un filtre selon la technique d'hémodialyse.

Pour réaliser cette technique de traitement qui dure quatre heures en moyenne, il est nécessaire de réaliser une anti-coagulation du sang du patient afin d'éviter la coagulation de la circulation extra-corporelle.

Habituellement cette anticoagulation est réalisée à l'aide d'héparine classique qui est administrée soit en doses discontinues sous forme d'une dose dite "de charge" lors de l'amorçage de la circulation extra-corporelle et d'une dose dite "d'entretien" prenant place au milieu de la dialyse.

Les doses d'héparine sont habituellement réalisées de façon empiriques en fonction de la constatation visuelle d'absence ou de présence de caillots sanguins dans le circuit de circulation extra-corporelle. Ce mode d'administration entraine parfois une anti-coagulation pour le patient lui même bien supérieure aux normes habituellement cherchées étant parfois trois ou quatre fois plus anti-coagulé qu'un témoin alors que deux fois suffisent.

Une autre façon d'administrer l'héparine consiste en une administration dite "continue", avec ou sans "dose de charge", à l'aide d'un poussoir-seringue.

Ce mode d'administration plus sûr mais plus couteux nécessite un équipement complémentaire, intégré ou non à l'appareil de dialyse et des seringues spéciales, avec tubulures adaptées.

Plus récemment sont apparues les héparines dites de "bas poids moléculaire", ayant l'avantage d'assurer un effet anti-coagulant, par action anti-thrombotique importante, sans action significative sur le saignement.

Les héparines de bas poids moléculaire ne modifient pas l'agrégation plaquettaire ni la fixation du fibrinogène sur les plaquettes.

Le problème lié à l'utilisation de ces produits lors des techniques d'hémodialyse chronique réside dans leur coût puisqu'ils sont, à effet clinique équivalent, environ 10 fois plus cher que l'héparine classique.

-5- Le principe de notre invention consiste à réaliser des solutions concentrées pour hémodialyse comportant un agent anti-coagulant ou un précurseur d'un agent anti-coagulant dans leur formule, alors qu'il n'existe pas actuellement dans les solutions concentrées disponibles auprès de l'industrie pharmaceutique.

L'adjonction d'un agent anti-coagulant dans les solutions concentrées aura un double avantage:

-10- 1°) La distribution de l'agent anti-coagulant au patient sera assurée de façon continue tout au long de la séance d'hémodialyse sans adjonction de matériel complémentaire et sans consommation d'énergie puisqu'elle aura lieu à travers l'hémodialyseur (filtre pour hémodialyse) grâce au gradient de concentration qui existera alors entre le dialysat comportant
-15- l'agent anti-coagulant et le sang du patient qui n'en contient pas.

2°) La filtration de l'héparine classique à travers la membrane de dialyse, dans le cas où celle-ci serait utilisée comme agent anti-coagulant, sélectionne les fragments de bas
-20- poids moléculaire et seuls ceux-ci pénètrent dans l'organisme, assurant ainsi une anti-coagulation à l'aide d'héparine de bas poids moléculaire de façon très économique.

-25- L'héparine classique, ou non fractionnée, est en effet un mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques de diverses longueurs dont le poids moléculaire s'échelonne de 3.000 à 40.000 D.

-30- Les héparines de bas poids moléculaire sont obtenus par fractionnement à partir de l'héparine standard, elles sont constituées de chaînes polysaccharidiques plus petites et plus homogènes dont le poids moléculaire varie de 2.500 à 8.000 D.

Les poids moléculaires de ces fragments plus légers leur permet donc de traverser les membranes actuellement utilisées en hémodialyse et d'avoir ainsi un fractionnement spontané de l'héparine standard si celle-ci se trouve dans le dialysat.

-35- D'autres agents d'anti-coagulation peuvent être utilisés dans le bain de dialyse dès l'instant que leur poids moléculaire leur permet de traverser les membranes utilisées lors des séances d'hémodialys.

-40- Des précurseurs d'agents anti-coagulants peuvent être adjoints dans les solutions concentrées dès lors que leur

réaction avec d'autres composés présents dans le dialysat conduira à la formation d'un agent anti-coagulant.

-5- Citons par exemple l'acide citrique qui pourrait être utilisé pour son pouvoir acidifiant dans les solutions dites "acides" concentrés pour hémodialyse, à la place de l'acide acétique.

-10- La réaction de l'acide citrique et du bicarbonate de sodium présents dans les concentrés dits "bicarbonate" entraînera la formation de citrate de sodium, agent anti-coagulant de faible poids moléculaire, qui traversera la membrane d'hémodialyse pour diffuser dans l'organisme du patient.

Ainsi plusieurs types de solutions concentrées pour hémodialyse contenant des agents anti-coagulants pourront être réalisées:

-15- 1°) Des solutions concentrées destinées à réaliser une hémodialyse à l'aide de l'acétate de sodium comme tampon alcalin dont la composition comportera alors:

- . Du chlorure de sodium (NaCl)
- . Du chlorure de potassium (KCl)
- 20- . Du chlorure de calcium (Ca Cl₂)
- . Du chlorure de magnésium (MgCl₂)
- . De l'acétate de sodium
- . De l'héparinate de sodium ou un autre agent anti-coagulant et éventuellement du glucose chacun de ces corps
- 25- pouvant être présents dans des proportions variées en fonction des indications des prescripteurs.

-30- 2°) Des solutions concentrées destinées à réaliser une hémodialyse à l'aide du bicarbonate de sodium comme tampon alcalin; utilisant alors deux solutions concentrées distinctes, l'agent anticoagulant pouvant être adjoint à l'une ou l'autre des solutions, ainsi la solution concentrée dite "acide" aurait la formule suivante comportant.

- . Du chlorure de sodium (NaCl)
- 35- . Du chlorure de potassium (KCl)
- . Du chlorure de calcium (CaCl₂)
- . Du chlorure de magnésium (MgCl₂)
- . De l'acide acétique
- . De l'héparinate de sodium ou un autre agent anti-
- 40- coagulant et éventuellement du glucose chacun de ces composés

pouvant être présents dans des proportions variables selon le prescripteur.

Le même type d concentré "acide" peut aussi être réalisé en remplaçant l'acide acétique par de l'acide chlorhydrique .

- 5- Si l'agent anti-coagulant est ajouté dans la solution concentrée dite "bicarbonate" la formule de cette solution comportera alors:

- . Du chlorure de sodium (NaCl)
- . Du bicarbonate de sodium (NaHCO₃)

- 10- . De l'héparinate de sodium ou un autre agent anti-coagulant là encore ces composés pouvant être associés en quantité variable selon les indications des prescripteurs.

- Enfin, il pourra être adjoint non pas un agent anti-coagulant lui même mais un précurseur d'agent anti-coagulant
- 15- qui par action avec un autre composé présent dans le dialysat formera l'agent anti-coagulant lui-même ainsi par exemple si l'acide citrique est utilisé à la place de l'acide acétique dans la solution concentrée dite "acide" il se formera par réaction avec le bicarbonate de sodium présent dans le dialysat
- 20- du citrate de sodium, agent anti-coagulant habituellement utilisé en transfusion sanguine, qui de par son faible poids moléculaire traversera la membrane du filtre utilisé lors des séances d'hémodialyse. La composition de ces solutions concentrées comportera alors:

- 25- . Du chlorure de sodium (NaCl)
- . Du chlorure de potassium (KCl)
 - . Du chlorure de calcium (CaCl₂)
 - . Du chlorure de magnésium (MgCl₂)
 - . De l'acide citrique .

- 30- et éventuellement du glucose selon les indications des prescripteurs.

- Enfin l'adjonction d'un agent anti-coagulant pourra se faire directement dans le liquide d'hémodialyse dans le cadre de la dialyse péritonéale, par adjonction dans les poches
- 35- utilisées pour réaliser la dialyse péritonéale.

REVENDEICATIONS

- 1- Composition pharmaceutique concernant les solutions concentrées destinées à être diluées pour réaliser un bain de dialyse et caractérisée en ce qu'elle contient un agent anti-coagulant dans sa formule pouvant être de l'héparinate de sodium ou un autre agent anti-coagulant.
- 5-
- 2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent anti-coagulant sera distribué au patient de façon passive, sans adjonction de seringue d'aiguille ni de tubulure, en utilisant le principe du gradient de concentration entre le dialysat qui contient l'agent anti-coagulant et le sang du malade qui n'en contient pas.
- 10-
- 3- Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que, seuls les fragments d'héparine de bas poids moléculaire pénètrent dans le patient par filtration à travers la membrane de l'hémodialyseur, lorsque l'agent anti-coagulant présent dans le dialysat est de l'héparine classique. L'anti-coagulation réalisée chez le patient est alors effectué à l'aide d'héparine de bas poids moléculaire.
- 15-
- 20-
- 4- Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'on ajoute directement dans les solutions concentrées pour hémodialyse de l'héparine de bas poids moléculaire afin qu'elle diffuse vers le patient.
- 25-
- 5- Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'adjonction de l'agent anti-coagulant puisse se faire aussi bien dans les solutions concentrées destinées à réaliser une dialyse à l'acétate de sodium que les solutions concentrées destinées à réaliser une dialyse au bicarbonate de sodium, l'adjonction de l'agent anti-coagulant pouvant dans ce dernier cas avoir lieu indifféremment dans l'un ou l'autre des deux concentrés utilisés.
- 30-
- 35-
- 6- Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'un précurseur d'un agent anti-coagulant puisse être adjoint dans la solution concentrée, ce précurseur

conduisant à la formation d'un agent anti-coagulant par action avec un autre composé contenu dans la solution.

- 5- 7- Composition pharmaceutique selon la revendication 6 caractérisée en ce que l'un des précurseurs pouvant être utilisé soit l'acide citrique.
- 10- 8- Composition pharmaceutique selon la revendication 7 caractérisée en ce que l'adjonction d'un agent anti-coagulant ou d'un précurseur d'agent anti-coagulant puisse avoir lieu dans des poches de liquide de dialyse destinées à la dialyse péritonéale.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

**établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche**

N° d'enregistrement
national

FR 9201331
FA 467459

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DE-A-3 004 990 (CHMIEL)	1,2,5,6, 8
Y	* revendications 1,4 * * page 3, ligne 1 - page 5, ligne 8 *	3,4,7
Y	DE-A-3 406 563 (FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEW. FORSCHUNG E.V.) *en entier; en particulier page 11, ligne 36 - page 12, ligne 3*	3,4,7
A	WO-A-8 903 229 (BAXTER INTERNATIONAL INC.) *page 6, premier paragraphe*	1-8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL5)
		A61M A61K
Date d'achèvement de la recherche 04 NOVEMBRE 1992		Examinateur BENZ K.F.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

Δ : membre de la même famille, document correspondant

The present invention relates to concentrated solutions for haemodialysis which are intended for preparing, after dilution, a dialysis bath, or dialysate, which will be exchanged with the blood of a renally insufficient patient through a filter in accordance with the haemodialysis technique.

In order to carry out this treatment technique, which lasts four hours on average, the blood of the patient has to be anticoagulated in order to avoid coagulation of the extracorporeal circulation.

Usually, this anticoagulation is carried out using ordinary heparin, which is administered either in discontinuous doses in the form of a so-called "charging" dose when the extracorporeal circulation is being primed and of a so-called "maintenance" dose taking place during dialysis.

The heparin doses are normally effected empirically in accordance with visual observation of the absence or presence of blood clots in the extracorporeal circulation circuit. This mode of administration sometimes results in the patient himself becoming anticoagulated to an extent which is substantially greater than the normally intended limits, with the patient sometimes being three or four times more anticoagulated than a control when twice would be sufficient.

Another method of administering heparin consists of so-called "continuous" administration, with or without a "charging dose", using a propelled syringe.

This mode of administration, which is safer but more expensive, requires supplementary equipment, which may or may not be integrated into the dialysis apparatus, and special syringes with suitable tubulures.

More recently, so-called "low molecular weight" heparins have appeared, which heparins have the advantage of ensuring an anticoagulatory effect, by means of substantial antithrombotic activity, without any significant action on bleeding.

Low molecular weight heparins do not alter platelet aggregation nor the binding of fibrinogen to the platelets.

The problem associated with using these products in techniques of chronic haemodialysis is their cost since, for an equivalent clinical effect, they are approximately ten times more expensive than ordinary heparin.

The addition of an anticoagulatory agent to the concentrated solutions is doubly advantageous:

- 1) Continuous distribution of the anticoagulatory agent to the patient is ensured during the whole of the haemodialysis session without the addition of supplementary material and without consumption of energy since it takes place across the haemodialyser (filter for haemodialysis) as a result of the concentration gradient which then exists between the dialysate, which contains the anticoagulatory agent, and the blood of the patient, which does not contain it.

- 2) Filtration of the ordinary heparin, when this is used as the anticoagulatory agent, through the dialysis membrane selects the low molecular weight fragments and it is only these fragments which penetrate into the body of the patient, thereby ensuring anticoagulation with low molecular weight heparin in a very economic manner.

This is because ordinary, or unfractionated, heparin is a heterogeneous mixture of polysaccharide chains of various lengths, the molecular weights of which extend from 3000 to 40,000 D.

The low molecular weight heparins are obtained by fractionating standard heparin; they consist of shorter and more homogeneous polysaccharide chains whose molecular weights vary from 2500 to 8000 D.

The lighter molecular weights of these fragments therefore enable them to cross the membranes which are currently employed in haemodialysis and thus permit spontaneous fractionation of the standard heparin, if the latter is present in the dialysate.

Other anticoagulatory agents can be used in the dialysis bath if their molecular weights enable them to cross the membranes employed in haemodialysis sessions.

Precursors of anticoagulatory agents may be added to the concentrated solutions provided that their reaction with other compounds present in the dialysate leads to the formation of an anticoagulatory agent.

Mention may be made, by way of example, of citric acid, which can be used for its acidifying capacity, in place of acetic acid, in the so-called "acid" concentrated solutions for haemodialysis.

Reaction of the citric acid and the sodium bicarbonate present in the so-called "bicarbonate" concentrates leads to the formation of sodium citrate, which is a low molecular weight anticoagulatory agent which crosses the haemodialysis membrane and diffuses into the body of the patient.

It is therefore possible to prepare several types of concentrated solution for haemodialysis containing anticoagulatory agents:

1) Concentrated solutions which are intended for carrying out a haemodialysis using sodium acetate as the alkaline buffer and whose composition then comprises:

- Sodium chloride (NaCl)

- Potassium chloride (KCl)
- Calcium chloride (CaCl₂)
- Magnesium chloride (MgCl₂)
- Sodium acetate
- Sodium heparinate or another anticoagulatory agent and, where appropriate, glucose, with it being possible for each of these compounds to be present in proportions which vary in accordance with the instructions of the prescribing doctors.

2) Concentrated solutions which are intended for carrying out a haemodialysis using sodium bicarbonate as the alkaline buffer, and then employing two separated concentrated solutions, with it being possible for the anticoagulatory agent to be added to one or other of the solutions, such that the so-called "acid" concentrated solutions would have the following formula comprising:

- Sodium chloride (NaCl)
- Potassium chloride (KCl)
- Calcium chloride (CaCl₂)
- Magnesium chloride (MgCl₂)
- Acetic acid
- Sodium heparinate or another anticoagulatory agent and, where appropriate, glucose, with it being possible for each of these compounds to be present in proportions which vary in accordance with the instructions of the prescribing doctors.

The same type of "acid" concentrate can also be prepared by replacing the acetic acid with hydrochloric acid.

If the anticoagulatory agent is added to the so-called "bicarbonate" concentrated solution, the formula of this solution will then comprise:

- Sodium chloride (NaCl)
- Sodium bicarbonate (NaHCO₃)
- Sodium heparinate or another anticoagulatory agent, with it being possible in this case, too, for these compounds to be combined in quantities which vary in accordance with the instructions of the prescribing doctors.

Finally, it is not only an anticoagulatory agent itself which may be added but also a precursor of an anticoagulatory agent, which precursor, by reaction with another compound present in the dialysate, forms the anticoagulatory agent itself; thus, for example, if citric acid is used in place of acetic acid in the so-called "acid" concentrated solution, sodium citrate will be formed by reaction with the sodium bicarbonate which is present in the dialysate, which sodium citrate is an anticoagulatory agent which is routinely used in blood transfusion and which, as a result of its low molecular weight, crosses the membrane of the filter employed in the haemodialysis sessions. The composition of these concentrated solutions then comprises:

- Sodium chloride (NaCl)
- Potassium chloride (KCl)
- Calcium chloride (CaCl₂)
- Magnesium chloride (MgCl₂)
- Citric acid

And, where appropriate, glucose, in accordance with the instructions of the prescribing doctors.

Finally, it is possible to add an anticoagulatory agent directly to the haemodialysis liquid within the context of peritoneal dialysis by adding it to the bags which are used for preparing peritoneal dialysis.

CLAIMS

1. Pharmaceutical composition which relates to concentrated solutions intended to be diluted for preparing a dialysis bath and which is characterized in that it comprises an anticoagulatory agent in its formula, which agent can be sodium heparinate or another anticoagulatory agent.
2. Pharmaceutical composition according to Claim 1, characterized in that the anticoagulatory agent is distributed to the patient passively, without the addition of a needle syringe or a tubulure, using the principle of the concentration gradient between the dialysate, which contains the anticoagulatory agent, and the blood of the patient, which does not contain it.
3. Pharmaceutical composition according to Claim 2, characterized in that only the low molecular weight heparin fragments penetrate into the patient, by filtration through the membrane of the haemodialyser, when the anticoagulatory agent present in the dialysate is ordinary heparin. The anticoagulation carried out in the patient is then effected by means of low molecular weight heparin.
4. Pharmaceutical composition according to Claim 3, characterized in that low molecular weight heparin is added directly to the concentrated solutions for haemodialysis in order for it to diffuse towards the patient.
5. Pharmaceutical composition according to Claim 4, characterized in that the anticoagulatory agent can be added both to the concentrated solutions which are intended for carrying out a sodium acetate dialysis and to the concentrated solutions which are intended for carrying out a sodium bicarbonate dialysis, with it being equally well possible, in the latter case, for the anticoagulatory agent to be added to either one of the two concentrates employed.

6. Pharmaceutical composition according to Claim 5, characterized in that a precursor of an anticoagulatory agent can be added to the concentrated solution, with this precursor leading to the formation of an anticoagulatory agent by reaction with another compound which is present in the solution.
7. Pharmaceutical composition according to Claim 6, characterized in that one of the precursors which it is possible to use is citric acid.
8. Pharmaceutical composition according to Claim 7, characterized in that an anticoagulatory agent or a precursor of an anticoagulatory agent can be added to the bags of dialysis liquid which are intended for peritoneal dialysis.

Concentrated solution for haemodialysis having an anticoagulatory capacity for extracorporeal circulation.

The present invention relates to concentrated solutions for haemodialysis which are intended to be diluted for preparing a dialysis bath and which are characterized in that they contain an anticoagulatory agent or the precursor of an anticoagulatory agent. This anticoagulatory agent is passively distributed to the patient, without the addition of supplementary equipment and in an economical and safe manner, by using the principle of the concentration gradient between the dialysate, which contains this agent, and the patient, who lacks the agent. Low molecular weight heparin can be obtained from an ordinary heparin in the dialysate by being filtered through the membrane of the haemodialyser before it diffuses to the patient. This anticoagulatory agent can be added to all the types of concentrate which are intended for haemodialysis and to the bags of liquid which are intended for peritoneal dialysis.